

**Untersuchungen über die
Strukturbedingtheit von Eigenschaften
heterocyclischer Verbindungen**

**Verkürzte Fassung der
INAUGURAL-DISSERTATION**

**zur Erlangung der philosophischen Doktorwürde, vorgelegt der
Philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Basel**

von

MAX AEBERLI
aus Bonstetten (Zürich)

**Basel
Buchdruckerei E. Birkhäuser & Cie. AG.
1949**

Untersuchungen über die Strukturbedingtheit von Eigenschaften heterocyclischer Verbindungen

Verkürzte Fassung der

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der philosophischen Doktorwürde, vorgelegt der
Philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Basel

von

MAX AEBERLI

aus Bonstetten (Zürich)

Basel
Buchdruckerei E. Birkhäuser & Cie. AG.
1949

Genehmigt von der Philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät auf Antrag der Herren Professoren Dr. H. Erlenmeyer und Dr. T. Reichstein.

Basel, den 7. Dezember 1948.

Prof. Dr. M. Fierz
Dekan.

Herrn *Max Aeberli* wurde von der Philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Basel am 7. Dez. 1948 erlaubt, diese verkürzte Fassung seiner am 7. Dez. 1948 genehmigten Inauguraldissertation drucken zu lassen. Die vollinhaltliche Arbeit mit dem Titel:

Untersuchungen über die Strukturbedingtheit von Eigenschaften heterocyclischer Verbindungen

kann eingesehen oder entliehen werden:

1. im Chemischen Institut der Universität Basel;
2. in der Universitätsbibliothek Basel;
3. in der Schweizerischen Landesbibliothek in Bern.



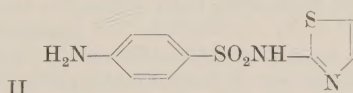
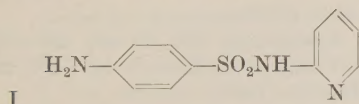
MEINER MUTTER



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Zur Kenntnis des p-Aminobenzolsulfonsäure-(2-nitroanilids).
Beiträge zum Problem der Ähnlichkeit zwischen Pyridin
und Nitrobenzol II¹⁾

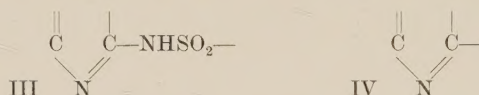
Von den N₁-Derivaten des Sulfanilamids besitzen insbesondere solche, die sich von heterocyclischen Aminen ableiten, wie z. B. das 2-(p-Aminobenzolsulfonamido)-pyridin (I) und das 2-(p-Aminobenzolsulfonamido)-thiazol (II) eine besonders starke bakteriostatische Wirksamkeit gegenüber Streptokokken und einigen anderen Mikroorganismen.



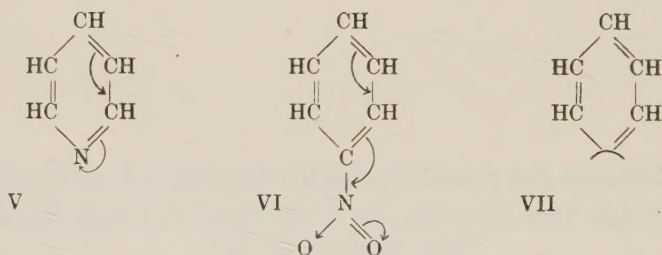
¹⁾ H. Erlenmeyer, J. P. Jung und E. Sorkin, Helv. **29**, 1960 (1946).

Bei der strukturehemischen Begründung dieser Wirkungssteigerung gegenüber dem Grundkörper, dem Sulfanilamid, stand zur Diskussion sowohl die Basizität der eingeführten Heteroringe als auch andere vom Heteroring ausgehende strukturehemische Wirkungen auf die Sulfanilamid-Gruppe. Am deutlichsten sind diese Einflüsse erfasst worden in den Untersuchungen von *P. H. Bell* und *R. O. Roblin jr.*¹⁾ durch die Ermittlung der Dissoziationskonstanten der $-SO_2NH$ -Gruppe verschiedener Sulfonamide. Zwischen den Werten dieser Konstanten und der bakteriostatischen Wirksamkeit liess sich ein direkter Zusammenhang aufweisen.

Demnach wäre die Wirkung der angegebenen Heteroringe in der Struktur der Gruppe (III) zu suchen, d. h. in der Auswirkung der Gruppe (IV) auf die Acidität der $-NHSO_2$ -Gruppe.



Die strukturehemische Eigenart dieser Gruppe (IV) ist nun insbesondere durch die Eigenschaften des 2-Aminopyridins, bzw. 2-Aminothiazols, des 2-Methylpyridins bzw. des 2-Methylthiazols und der Pyridin-2-carbonsäure bzw. der Thiazol-2-carbonsäure charakterisiert²⁾. Die Wirkung der $-N=$ Gruppe z. B. im Pyridinring auf 2-ständige Substituenten wird durch die Elektronenformel des Pyridins (V) verdeutlicht.



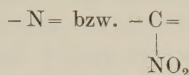
Eine entsprechende Wirkung besitzt nun auch die Nitrogruppe im Nitrobenzol, was sich durch die Elektronenformel (VI) ausdrücken lässt. Diese „Verwandtschaft“ ist in einem ähnlichen reaktiven Verhalten des Restes (VII) zu erkennen. Das Wesen und die theoretische Grundlage für diese Ähnlichkeit ist insbesondere von *A. Mangini*³⁾ in einer interessanten Studie erörtert worden. Wir haben in einer

¹⁾ *P. H. Bell, R. O. Roblin jr.*, Am. Soc. **64**, 2905 (1942).

²⁾ s. *N. V. Sidgwick*, The organic Chemistry of Nitrogen, 1945, S. 554, 529, 533, sowie *A. A. Morton*, The Chemistry of heterocyclic compounds, 1946, S. 411, 413 und *H. Erlenmeyer, R. Marbet und H. Schenkel*, Helv. **28**, 924 (1945).

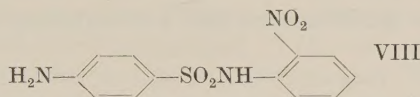
³⁾ *A. Mangini*, Su alcune analogie fra gruppo nitrico aromatico e azoto piridinico e piridino-simile, Accademia delle Scienze dell'Istituto di Bologna, 1944.

früheren Mitteilung diese Ähnlichkeit durch Herstellung des m- und des p-Nitrobenzoesäure-diäthylamids¹⁾ und durch Ermittlung der Eigenschaften — wobei 3-Pyridincarbonsäure-diäthylamid (Coramin) als Vergleich diente — zum Gegenstand einer experimentellen Untersuchung gemacht und hierbei eine ähnliche Wirkung der beiden Gruppen



auf biologisch aktive Substituenten im Rest (VII) ermittelt.

Es war daher im Zusammenhang mit den angeführten Untersuchungen über die besonders starke Wirkung der sich vom 2-Aminopyridin und vom 2-Aminothiazol ableitenden p-Aminobenzolsulfonamid-Derivate von Interesse, ein entsprechendes Sulfonamid des o-Nitroanilins zu prüfen. Diese Verbindung ist in einem Patent²⁾ als Zwischenprodukt bei der Darstellung von p-Aminobenzolsulfonsäure-(2-aminoanilid) beschrieben worden. Über die biologischen Eigenschaften konnten wir keine Angaben finden. Wir haben daher auf einem neuen Wege, d. h. durch Kondensation von N-Carbäthoxyamino-benzolsulfochlorid und o-Nitroanilin und anschliessende Verseifung das



p-Aminobenzolsulfonsäure-(2-nitroanilid) dargestellt. Die Verbindung bildet gelbe Krystalle vom Smp. 173—174° und ist in den üblichen Lösungsmitteln sehr schwer löslich.

Die biologische Prüfung³⁾ ergab in vitro eine bakteriostatische Wirkung auf das Wachstum von *Staphylococcus aureus*. Bei der mit hämolytischen Streptococcen infizierten weissen Maus ergab eine Verabreichung von 1 g/1 kg in 6 Tagen nach einander vollen Schutz und entsprach damit der Wirkung einer ebenfalls sechsmaligen peroralen Gabe von 0,5 g/kg Cibazol. Sulfanilamid ergibt in der gleichen Versuchsanordnung bei 6 × 1 g/kg etwa 85—90% Heilung.

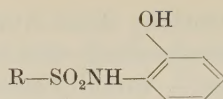
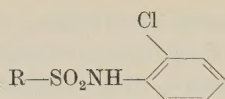
Zur Verdeutlichung dieser Versuchsergebnisse sei erwähnt, dass nach den Angaben von E. H. Northey⁴⁾ die entsprechenden Sulfonamid-Verbindungen, die an Stelle der NO₂-Gruppe — d. i. einem Substituenten zweiter Ordnung — —Cl, bzw. —OH— das sind Substituenten erster Ordnung — enthalten, keine bakteriostatische

¹⁾ m-Nitrobenzoesäure-diäthylamid zeigt im Gegensatz zum p-Isomeren im biologischen Versuch eine dem Coramin ähnliche Wirkung.

²⁾ Hoffmann-La Roche, U.S. Patent 2191490 (1940); British Patent 480486 (1940).

³⁾ Wir möchten auch an dieser Stelle der Ciba-Aktiengesellschaft für die Durchführung der biologischen Prüfung verbindlichst danken.

⁴⁾ E. H. Northey, Chem. Rev. **27**, 85, 96 (1940).

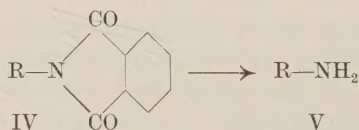
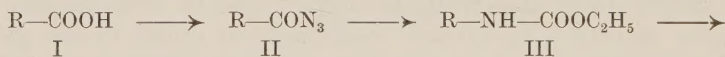


Wirkung zeigen. Aus diesen Ergebnissen lässt sich entnehmen, dass die im p-Aminobenzolsulfonsäure-[2-nitroanilid] gefundene Wirkung der NO_2 -Gruppe — soweit durch die angegebenen Versuche ein Wirkungsgrad als charakterisierend gelten kann — auf Grund der *Bell-Roblin*'schen Auffassung über die Bedeutung der Acidität der $-\text{SO}_2\text{NH}-$ Gruppe, sich mit der Wirkung des $-\text{N}=\text{}$ der Heteroringe in Beziehung bringen lässt.

Zur Kenntnis des 5-Aminothiazols und einer Modifikation des Säureabbaus nach *Curtius*

In einer früheren Mitteilung¹⁾ sind die bekannten Derivate des 5-Aminothiazols zusammengestellt. Die Darstellung des noch unbekannten freien 5-Aminothiazols soll im folgenden beschrieben werden.

Als Ausgangsmaterial verwendeten wir Thiazol-5-carbonsäure²⁾. Die Überführung in das Amin gelang über das Azid¹⁾ unter Abwandlung der von *Ing* und *Manske*³⁾ speziell für säureempfindliche Verbindungen angegebenen Arbeitsvorschrift.



Nach *Ing* und *Manske*³⁾ erhält man aus einer Säure I das Amin V über das Azid II durch Überführung des Azids in ein entsprechendes

¹⁾ *H. Erlenmeyer, W. Mengisen und B. Prijs*, *Helv.* **30**, 1865 (1947).

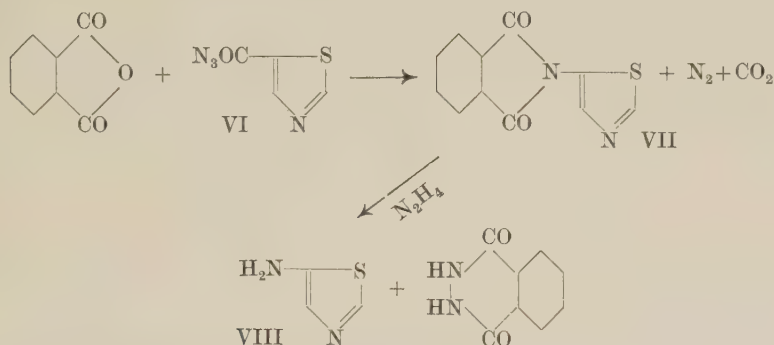
²⁾ *H. Erlenmeyer und H. v. Meyenburg*, *Helv.* **20**, 204 (1937).

³⁾ *H. R. Ing und R. H. F. Manske*, *Soc.* **1926**, 2348; vgl. auch *R. H. F. Manske*, *Am. Soc.* **51**, 1202 (1929); *Can. J. Research* **4**, 591 (1931); *Chem. Abstr.* **25**, 4880 (1931).

Urethan III, das dann anschliessend mit Phtalsäureanhydrid umgesetzt wird.

Die Spaltung der gebildeten Phtalimidverbindung IV erfolgt alsdann mit Hydrazinhydrat.

Wir fanden nun, dass sich diese Reaktionsfolge um eine Stufe vereinfachen lässt, indem man ein Säureazid durch Erwärmen mit Phtalsäureanhydrid in Pyridin direkt mit sehr guten Ausbeuten (80%) in das entsprechende N-substituierte Phtalimid überführen kann.



Wir erhielten so aus dem Thiazol-5-carbonsäureazid (VI) das gelb gefärbte N-Thiazolyl-(5)-phtalimid (VII), das sich durch Umsetzen mit Hydrazinhydrat in das 5-Aminothiazol (VIII) vom Smp. 83–84° überführen liess. Die Lösung von VIII zeigt im ultravioletten Licht eine intensive blauviolette Fluoreszenz.

Die Acetylierung des 5-Aminothiazols führte zu dem früher¹⁾ beschriebenen 5-Acetylaminothiazol vom Smp. 159–160°.

In einem Modellversuch mit Benzazid erhielten wir bei der Umsetzung mit Phtalsäureanhydrid in Pyridin in guter Ausbeute das N-Phenyl-phtalimid vom Smp. 208°.

Experimenteller Teil.

N-Thiazolyl-(5)-phtalimid (VII).

Zu einer Lösung von 1,4 g Phtalsäureanhydrid in 15 cm³ trockenem Pyridin werden 1,4 g Thiazol-5-carbonsäureazid (VI) gegeben und die Lösung auf dem Wasserbad unter Feuchtigkeitsausschluss erwärmt. Vom Zeitpunkt des Auftretens der ersten Gasblasen an gerechnet, ist die Reaktion in 15 Minuten beendet.

Das Pyridin wird sodann im Vakuum abdestilliert und der gelbe Rückstand aus absolutem Alkohol umkrystallisiert, wobei man das N-Thiazolyl-(5)-phtalimid in zitronengelben Nadelchen vom Smp. 145–145,5° erhält.

Zur Analyse wurde 4 Stunden im Hochvakuum getrocknet.

2,513 mg Subst. gaben 0,269 cm³ N₂ (21°, 744 mm)

C₁₁H₆O₂N₂S Ber. N 12,17 Gef. N 12,22%

¹⁾ H. Erlenmeyer, W. Mengisen und B. Prijs, loc. cit.

5-Aminothiazol (VIII).

1,12 g N-Thiazolyl-(5)-phtalimid werden in 15 cm³ absolutem Alkohol erwärmt und zur heissen Lösung 0,3 cm³ Hydrazinhydrat gegeben, worauf sofort Lösung eintritt. Nach 2—3 Minuten fällt ein weisser Niederschlag aus, der aus einem Zwischenprodukt besteht¹⁾. Man erwärmt weitere 20 Minuten und zersetzt dann den Niederschlag durch Zusatz von 1 cm³ konz. Salzsäure. Nach weiteren 5 Minuten entfernt man den Alkohol im Vakuum.

Der Rückstand wird mit Äther überschichtet und dann 2-n. Sodalösung bis zur Lösung des sekundären Phtalhydrazids zugegeben; man kann so eine vom Phtalhydrazid vollständig freie ätherische Aminlösung erhalten, die über Na₂SO₄ getrocknet wird. Nach dem Abdestillieren des Äthers hinterbleibt ein hellbrauner krystalliner Rückstand, der mit trockenem Petroläther extrahiert fast reines Amin liefert. Das 5-Aminothiazol krystallisiert aus Petroläther in feinen, etwas graustichigen Nadelchen vom Smp. 83—84°. Es ist in Benzol, Äther und Alkohol gut löslich, schwerer in Petroläther.

Zur Analyse wurde aus Petroläther umkrystallisiert und 10 Stunden über Paraffin getrocknet.

3,700 mg Subst. gaben 4,86 mg CO₂ und 1,36 mg H₂O

2,360 mg Subst. gaben 0,588 cm³ N₂ (21°, 729 mm)

C₃H₄N₂S Ber. C 35,98 H 4,03 N 27,98%

Gef. „ 35,85 „ 4,11 „ 27,75%

Die Acetylierung mit Essigsäureanhydrid in Pyridin ergab das von *H. Erlenmeyer*, *W. Mengisen* und *B. Prijs*²⁾ beschriebene Acetylderivat vom Smp. 159—160°.

N-Phenyl-phtalimid.

Zu einer Lösung von 2,94 g Benzazid³⁾ in 30 cm³ trockenem Pyridin fügt man 2,96 g Phtalsäureanhydrid und erwärmt auf dem Wasserbad. Nach 15 Minuten ist die Gasentwicklung beendet. Das Pyridin wird im Vakuum abdestilliert und der Rückstand aus absolutem Alkohol umkrystallisiert.

Der Schmelzpunkt der aus Alkohol in weissen Nadeln krystallisierenden Verbindung liegt bei 203°. Ausbeute 3,6 g (80% der Theorie). Eine Mischprobe mit einem Vergleichspräparat vom Smp. 203° zeigte keine Schmelzpunktserniedrigung.

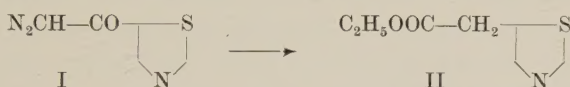
¹⁾ *H. R. Ing* und *R. H. F. Manske*, Soc. 1926, 2348.

²⁾ loc. cit.

³⁾ *Th. Curtius*, B. 23, 3023 (1890).

Zur Kenntnis der Thiazol-5-essigsäure

Das in der vorangegangenen Mitteilung¹⁾ beschriebene Thiazolyl-(5)-diazomethyl-ke-ton (I) kann unter den für die *Wolff*'sche Umlagerung bei einer *Arndt-Eistert*'schen Synthese angegebenen Versuchsbedingungen weder mit Alkohol noch mit Ammoniak in Gegenwart von Silberoxyd zum Ester, bzw. Amid der Thiazol-5-essigsäure umgesetzt werden. Da uns die Thiazol-5-essigsäure²⁾ in einem andern Zusammenhang interessierte, untersuchten wir die Möglichkeit, die *Arndt-Eistert*'sche Synthese bei abgeänderten Versuchsbedingungen durchzuführen.



Bei solchen Versuchen zeigte es sich, dass mit einem Zusatz von Kupferoxyd an Stelle von Silberoxyd Thiazolyl-(5)-diazomethyl-ke-ton (I) in alkoholischer Lösung zum Äthylester der Thiazol-5-essigsäure (II) umgesetzt werden kann.

Es wurden hierbei 6,8 g rohes Diazoketon in 80 cm³ absolutem Alkohol gelöst und in die kochende Lösung innerhalb 80 Minuten 3,5 g Kupfer-(II)-oxyd (*Siegfried*) portionenweise eingetragen. Nach Beendigung der Reaktion wurde noch 15 Minuten erwärmt und alsdann vom Kupferoxyd abfiltriert. Die tiefdunkle Lösung wurde im Vakuum vom Alkohol befreit und das zurückbleibende Öl bei 99—101°/0,7 mm destilliert. Von dem durch Zersetzung gebildeten Schwefel, der hierbei mitdestillierte, wurde abfiltriert und das resultierende hellgelbe Öl nochmals bei 59—60°/0,001 mm destilliert. Reinausbeute 1,6 g.

4,369 mg Subst. gaben 7,824 mg CO₂ und 1,960 mg H₂O

4,382 mg Subst. gaben 0,327 cm³ N₂ (23°, 744 mm)

C₇H₉O₂NS Ber. C 49,10 H 5,30 N 8,18%

Gef. „ 48,87 „ 5,02 „ 8,42%

¹⁾ *H. Erlenmeyer und J. Ostertag, Helv. 31, 26 (1948).*

²⁾ Über Thiazol-4-essigsäure siehe *H. Erlenmeyer und Ch. J. Morel, Helv. 28, 362 (1945); E. R. H. Jones, F. A. Robinson und M. N. Strachan, Soc. 1946, 87.*

Curriculum vitae.

Ich, *Max Aeberli*, von Bonstetten (Zürich) wurde am 18. September 1922 als Sohn des Heinrich Aeberli, von Beruf Bankier, und seiner Frau Cécile, geb. Berner, in Basel geboren.

Ich besuchte in Basel die Primarschule, anschliessend das Realgymnasium und erwarb im Frühjahr 1943 am Institut Minerva die kantonale Maturität. Im Sommersemester 1943 immatrikulierte ich mich an der Philosophisch-naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Basel. Als Hauptfach wählte ich Chemie, als Nebenfächer Botanik, physikalische Chemie und Hygiene-Bakteriologie.

Während fünf Semestern besuchte ich das anorganische Praktikum unter der Leitung von Herrn Prof. Erlenmeyer und bestand im Sommer 1945 das anorganische Vorexamen.

In den folgenden zwei Semestern absolvierte ich das damals ebenfalls unter der Leitung von Herrn Prof. Erlenmeyer stehende organische Praktikum und bestand anschliessend im Herbst 1946 das organische Vorexamen.

Das Nebenfachexamen in Botanik bestand ich im Frühjahr 1945 bei Herrn Prof. Senn, im Sommer und im Herbst 1948 folgten die Examina in physikalischer Chemie bei Herrn Prof. Kuhn und in Hygiene-Bakteriologie bei Herrn Prof. Tomcsik.

Die vorliegende Dissertation, die ich unter der Leitung von Herrn Prof. Erlenmeyer ausführte, begann ich im Winter 1946 und beendete sie im Sommer 1948.

Seit dem Winter 1946 bekleide ich bei Herrn Prof. Erlenmeyer die Stelle eines Unterrichtsassistenten.

Ich besuchte die Vorlesungen, Übungen und Praktika der Herren Professoren und Dozenten H. Erlenmeyer, E. Berger, Geiger-Huber, P. Huber, W. Kuhn, T. Reichstein, P. Ruggli, O. Schüepp, G. Senn, A. Portmann, J. Tomcsik, und W. Fischer.

Meinem verehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. H. Erlenmeyer, der mir jederzeit mit Verständnis und Rat zur Seite stand, verdanke ich das Zustandekommen dieser Arbeit.

